

Rol de interleuquina-6 en artritis reumatoide: nuevos conceptos

Lilian Soto S.⁽¹⁾, Diego Catalán M.⁽²⁾, Francisca Sabugo S.⁽¹⁾, Pamela Wurmman K.⁽¹⁾, Juan Carlos Aguillón G.⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Reumatología, Depto. de Medicina, HCUCH.

⁽²⁾Programa Disciplinario de Inmunología, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile e Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia (P-09-016-F).

SUMMARY Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology that involves complex and not completely elucidated mechanisms. In the recent years, the development of targeted therapies has given new insights into the nature of immunologic interactions involved in its pathogenesis. Until recently, the RA was thought to be predominantly a Th1 disease. New evidence established the preponderant role of the Th17 axis, of which IL-17 and IL-23 are major components. IL-6 has an important role in the differentiation of the Th17 and T regulatory (Treg) lymphocytes. Herein, we review current evidence regarding the role of cytokines in the pathogenesis of RA, especially in the differentiation of Th17 and Treg systems, as well as the deleterious effects of IL-6 and the molecular and clinical consequences of its blockade.

INMUNOPATOGENIA DE LA AR

La artritis reumatoide (AR) se caracteriza por ser una patología inflamatoria de las articulaciones, en la que la afección sinovial se hace evidente tanto en los síntomas como en los signos que definen la enfermedad. Sabido es que existe una complicada trama de mensajes y mensajeros intercelulares que circulan en toda la economía del paciente AR, que explican la variedad de potenciales órganos extraarticulares afectados. Otra característica fundamental presente en la mayoría de los casos, es la progresión del daño articular en el tiempo, la que se evidencia en la radiología con hallazgos como el estrechamiento del espacio articular y la aparición temprana

de erosiones⁽¹⁾. Estos elementos están relacionados con la discapacidad funcional y pueden ocurrir a pesar de que se experimente una mejoría clínica por parte del paciente⁽¹⁾. Hasta ahora los fármacos desarrollados y universalmente utilizados, como el metotrexato (MTX), han sido de gran utilidad en disminuir los síntomas y controlar el daño estructural, especialmente si son utilizados tempranamente y con objetivos terapéuticos exigentes⁽²⁾. El desarrollo y aplicación de nuevas terapias ha demostrado superioridad frente a las tradicionales, tanto en el porcentaje de remisión que se logra en los pacientes tratados, como en la detención de la progresión radiológica, y por ende, en el impacto sobre la discapacidad de los pacientes.

En la AR el proceso fisiopatológico está constituido por una red en la que interactúan múltiples actores, siendo clave la acción de los linfocitos T, linfocitos B, autoanticuerpos, citoquinas y otros mediadores inflamatorios⁽³⁾. Existe un amplio consenso de que los linfocitos T CD4+ son los orquestadores principales de la cascada inflamatoria en la AR. Este postulado se basa en la presencia de linfocitos T CD4+ activados en el tejido sinovial reumático, la dependencia de linfocitos T CD4+ para el desarrollo de algunos modelos animales de artritis, la asociación de la enfermedad con genes del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II y la efectividad de la terapia con un agente bloqueador de la presentación antigénica en pacientes con AR⁽⁴⁻⁷⁾.

Los linfocitos T CD4+ activados ejercen su acción sobre una diversidad de células residentes o infiltrantes de las articulaciones. Entre otros efectos, se ha sugerido que los linfocitos T CD4+ ayudarían a linfocitos B autoreactivos para su diferenciación a células productoras de autoanticuerpos, entre los que se cuentan el factor reumatoideo y los anticuerpos anti-proteínas citrulinadas^(8,9). Por otra parte, los linfocitos T CD4+ efectores son capaces de estimular a macrófagos y fibroblastos sinoviales a que secreten una serie de citoquinas importantes en la mantención de un estado inflamatorio crónico, como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquina 1 (IL-1) e IL-6⁽¹⁰⁾. Estos mediadores promueven la expresión de quimioquinas y sus respectivos receptores, lo que conlleva al reclutamiento de una nueva oleada de células que infiltran las articulaciones, entre las que se cuentan linfocitos T y B, células plasmáticas, neutrófilos, mastocitos, células dendríticas y células *natural killer*⁽¹¹⁾. El resultado final es la formación de un tejido sinovial agresivo denominado *pannus*, que se adhiere, invade y destruye el cartílago articular, así como también el hueso subcondral, cápsula y ligamentos, entre otras estructuras

articulares. La función central de citoquinas como el TNF, IL-1 e IL-6 en la patogénesis de la AR ha sido comprobada en ensayos clínicos con agentes bloqueadores de su acción, los que han demostrado mejorar significativamente los síntomas y signos de la enfermedad y retardar el daño articular en los pacientes tratados⁽¹²⁻¹⁶⁾.

IL-6 Y SU PAPEL EN AR

El advenimiento de nuevas terapias destinadas a bloquear citoquinas proinflamatorias en enfermedades autoinmunes, y particularmente en AR, ha abierto una oportunidad para mejorar nuestra comprensión acerca de sus funciones en el contexto de estas patologías. Desde hace varias décadas se sabe que la IL-6 es una citoquina importante en la fisiopatología de la AR y constituye un blanco atractivo para terapias biológicas⁽¹⁷⁾. La IL-6 es secretada por una gran cantidad de tipos celulares, incluyendo linfocitos T, linfocitos B, monocitos, fibroblastos y sinoviocitos. Los efectos de esta citoquina se producen una vez que se une a un complejo formado por el receptor de IL-6 (IL-6R), que puede encontrarse inserto en la membrana plasmática o soluble, y por la subunidad transductora de señales gp130⁽¹⁸⁾.

La IL-6 participa en el proceso degenerativo e inflamatorio observado en AR a través de múltiples mecanismos (Figura 1, en página siguiente). Una de las funciones relevantes de la IL-6 en la patogenia de la AR se relaciona con su capacidad para desencadenar procesos inflamatorios a nivel sistémico, como un incremento en la termogénesis y síntesis de proteínas de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, haptoglobina y amiloide A sérico), lo que se traduce en manifestaciones como fiebre, astenia y anemia⁽¹⁹⁾. Por otra parte, la IL-6 promueve la osteoclastogénesis y la resorción ósea, estimulando la expresión de moléculas como RANKL⁽²⁰⁾. Finalmente se ha

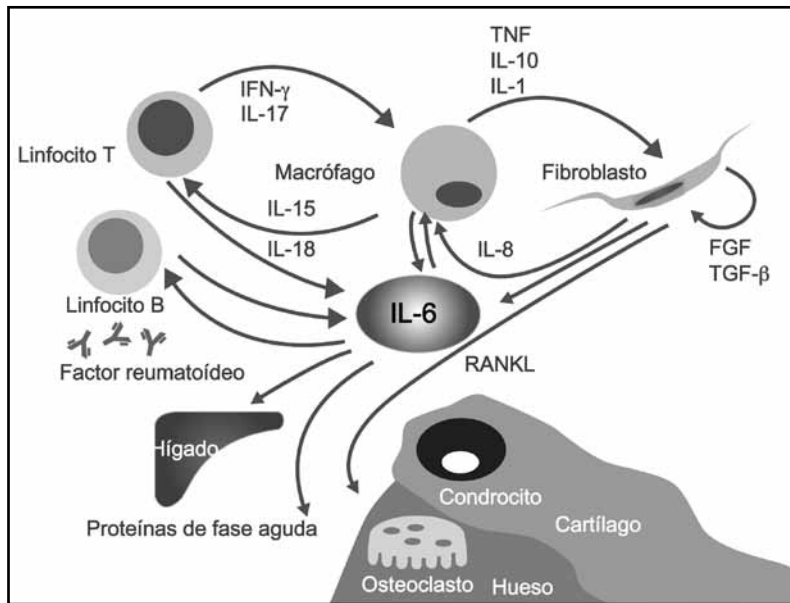


Figura 1. Múltiples acciones de IL-6 y su influencia sobre la patogénesis de la artritis reumatoide. La IL-6 ejerce sus efectos sobre distintos tipos celulares involucrados en el desarrollo de la artritis reumatoide, tales como: hepatocitos, favoreciendo la síntesis de proteínas de fase aguda; linfocitos B, promoviendo su diferenciación a células secretoras de autoanticuerpos; linfocitos T, actuando como factor trófico y de diferenciación a células efectoras; fibroblastos y macrófagos, estimulando la secreción de citoquinas proinflamatorias; y condrocitos y osteoclastos, propiciando erosión articular y resorción ósea. IFN- γ : Interferón- γ . TNF: Factor de necrosis tumoral. FGF: Factor de crecimiento de fibroblastos. TGF- β : Factor de crecimiento transformante- β . RANKL: Ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B. (Reproducción autorizada de una figura perteneciente a la base de datos de Roche Chile Ltda.)

descrito que la IL-6 promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, que es un factor trófico para linfocitos T y que favorece la proliferación de fibroblastos sinoviales⁽²¹⁾.

Evidencia directa de la relación entre la IL-6 y los procesos inflamatorios crónicos articulares característicos de AR, surgen del hallazgo de elevadas concentraciones de esta molécula en suero y fluido sinovial de pacientes AR, encontrándose que los niveles séricos se asocian con una mayor actividad de la enfermedad^(22, 23). En concordancia con lo anterior, se ha reportado que ratones deficientes en IL-6 son resistentes a la inducción de artritis⁽²⁴⁾, y que la inoculación de un anticuerpo bloqueador del IL-6R reduce la incidencia de artritis murina⁽²⁵⁾.

BLOQUEO DE IL-6R EN EL TRATAMIENTO DE AR

Dados estos antecedentes, no resultó extraño que el paso siguiente fuera dado en dirección hacia la utilización de agentes antagonistas de la IL-6 como terapia en pacientes con AR y otras enfermedades inflamatorias. Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce

al IL-6R, bloqueando su sitio de unión para la IL-6. TCZ ha mostrado ser efectivo en el tratamiento de la AR, tanto en monoterapia, como en combinación con MTX, especialmente en pacientes refractarios a otras terapias antireumáticas. Estos resultados le han valido la aprobación para ser usado en AR en países como Japón, E.E.U.U. y estados de la Unión Europea, entre otros.

En la AR, la eficacia de las terapias se evalúa por parámetros de medición ampliamente difundidos, como la respuesta ACR (American College of Rheumatology) 20, 50 o 70, que determina el logro de mejoría porcentual de un 20, 50 o 70% respectivamente, en relación a la evaluación basal. También es muy usada la medición DAS 28 (*Disease Activity Score* usando una cuenta de 28 articulaciones), la que nos permite cuantificar la magnitud de la actividad de la enfermedad, sin comparación con el estado basal. Se considera que un paciente entra en remisión cuando su puntaje DAS 28 es menor a 2.6⁽²⁶⁾. Desde los inicios de las terapias biológicas, drogas producidas por bioingeniería y dirigidas a blancos moleculares, la eficacia de la mayoría de éstas, especialmente de las terapias inhibitorias del TNF, han demostrado niveles

similares, estableciendo logros de los parámetros ACR 20, 50 y 70 en una magnitud promedio de 60, 40 y 20%, respectivamente. En el caso del bloqueo de IL-6, los estudios han demostrado resultados similares en eficacia a las terapias biológicas precedentes, con una diferencia significativa respecto del grupo no tratado y con un perfil de seguridad aceptable, como muestran los estudios OPTION y TOWARD, realizados en pacientes refractarios a terapias convencionales^(15,27,28). El desarrollo del programa de investigación sobre TCZ también ha explorado la eficacia del fármaco en retardar el daño radiográfico, como lo demuestra el estudio LITHE⁽²⁹⁾, y además se ha logrado establecer eficacia clínica al usar TCZ en el grupo de pacientes refractarios a inhibidores del TNF⁽³⁰⁾, y probado como monoterapia frente a MTX⁽³¹⁾.

Los mecanismos mediante los cuales TCZ logra esta importante mejoría sintomática en pacientes con AR no están del todo aclarados; sin embargo, se han descritos algunos efectos que están en directa relación con las funciones conocidas de la IL-6: normalización de marcadores de formación/resorción ósea y recambio cartilaginoso, reducción de las concentraciones séricas de quimioquinas y disminución de células plasmáticas y autoanticuerpos circulantes, entre otros^(28,32,33).

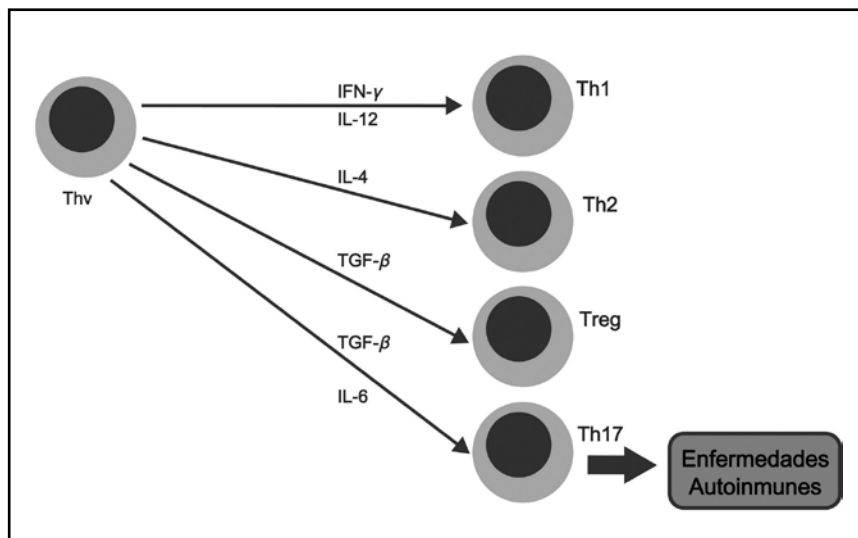
SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T CD4+ EN AR

Tradicionalmente se consideró a la AR como un proceso autoinmune dominado por un grupo de linfocitos T *helper* CD4+ secretores de interferón- γ (IFN- γ), denominados Th1, cuya acción predominaría por sobre linfocitos Th2, secretores de IL-4, IL-5 e IL-13, de función preferentemente inmunoreguladora⁽³⁴⁾. Sin embargo, a partir del año 2003, este dogma fue puesto en duda sobre la base de experimentos realizados en modelos animales de la enfermedad, como la artritis inducida por colágeno (CIA). En estos estudios se demostró que

una nueva población de linfocitos T CD4+, caracterizados por la secreción de IL-17 y dependientes de IL-23 para su expansión, era la responsable del daño progresivo observado en las articulaciones de estos animales⁽³⁵⁾. A esta nueva población, involucrada también en otros modelos de enfermedades autoinmunes, se le denominó Th17, y se le consideró como un linaje distinto y mutuamente excluyente con Th1⁽³⁶⁾.

No obstante estas nuevas evidencias, la participación de la población Th1 en la fase efectora de artritis autoinmune no puede ser descartada del todo, especialmente cuando en un modelo experimental de artritis distinto de CIA se ha demostrado que estos linfocitos, y no los Th17, serían patogénicos⁽³⁷⁾. Por otro lado, existen posiciones contrapuestas con respecto al papel de estas subpoblaciones en pacientes con AR, puesto que mientras algunos trabajos reportan un mayor porcentaje de células Th17 en sangre y articulaciones de pacientes con AR, en relación a individuos sanos^(38,39), otros señalan que el porcentaje de linfocitos Th17 estaría reducido en fluido sinovial de pacientes con AR en comparación con sangre periférica, y que los linfocitos Th1 predominan en las articulaciones inflamadas⁽⁴⁰⁾. Más aún, la dicotomía Th1/Th17 ha sido puesta en duda ante el aislamiento, desde tejidos sinovial de pacientes con AR, de linfocitos doble secretores de IFN- γ e IL-17^(41,42). Esto ha sido corroborado en articulaciones de pacientes con artritis juvenil, donde se ha demostrado además la coexpresión de los factores de transcripción característicos de cada linaje, en linfocitos Th17 devenidos a Th1 a consecuencia del ambiente proinflamatorio⁽⁴³⁾. Finalmente, la importancia de los linfocitos Th17 e IL17 en AR, ha podido ser evaluada directamente a través de 2 ensayos clínicos fase I utilizando distintos anticuerpos neutralizantes de IL-17, uno humanizado (LY2439821)⁽⁴⁴⁾ y uno completamente humano (AIN457)⁽⁴⁵⁾. Si bien los resultados reportados son preliminares, estas drogas han demostrado tasas

Figura 2. Rol de citoquinas en la diferenciación de distintos linajes de linfocitos T helper. Un linfocito T helper virgen (Thv) es comprometido a diferenciarse a uno de los 4 posibles linajes (Th1, Th2, Th17 o Treg), dependiendo de la o las citoquinas presentes al momento de su activación. El linaje Th17 se ha asociado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes, entre ellas, artritis reumatoide. IFN- γ : Interferón- γ . TGF- β : Factor de crecimiento transformante- β . (Reproducción autorizada de una figura perteneciente a la base de datos de Roche Chile Ltda.)



de respuestas superiores al placebo, con un buen perfil de tolerabilidad y seguridad, lo que genera amplias expectativas de cara a próximos ensayos clínicos fase II y III.

Por otra parte, se ha postulado que los fenómenos autoinmunes desencadenantes de AR se deberían a un desequilibrio entre linfocitos T CD4+ efectoras y linfocitos T reguladores, con una preeminencia de los primeros. Se les denomina linfocitos T reguladores a un conjunto de linfocitos T, en su mayoría CD4+, capaces de inhibir la activación y respuestas efectoras de linfocitos T autoreactivos que han escapado a los mecanismos de tolerancia central⁽⁴⁶⁾. Entre las subpoblaciones de linfocitos T reguladores mejor estudiadas se encuentran los linfocitos T CD4+ reguladores derivados del timo o naturales (Treg), caracterizados por una expresión constitutiva y elevada de la cadena α del receptor de IL-2 (CD25) y del factor de transcripción Foxp3. Asimismo, se ha podido determinar una población de linfocitos T reguladores con un fenotipo similar a los Treg, pero de origen periférico, la que ha sido llamada "Treg inducible" (iTreg)⁽⁴⁶⁾. Si bien los pacientes con AR presentan un enriquecimiento de la población de linfocitos Treg en líquido sinovial en relación a sangre periférica, estas células son funcionalmente defectuosas, siendo incapaces de

inhibir la secreción de IFN- γ y TNF por linfocitos T CD4+ efectoras⁽⁴⁷⁾.

IL-6 COMO FACTOR CRÍTICO EN EL BALANCE ENTRE LINFOCITOS TH17 Y TREG

A la luz de los nuevos descubrimientos, el foco de atención en AR se ha ido desplazando desde la tradicional dicotomía Th1/Th2 hacia el desbalance existente entre linfocitos Th17 y Treg, impulsada por evidencias que indican elementos compartidos entre ambas subpoblaciones en lo relativo a su diferenciación desde precursores comunes (Figura 2). Se ha logrado determinar, tanto en ratones como en humanos, que la generación *in vitro* de linfocitos iTreg desde células vírgenes requiere la presencia del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β)⁽⁴⁸⁾. En cambio, si al TGF- β se adiciona IL-6, el resultado es el desarrollo de células Th17, efecto que puede ser amplificado por la presencia de otras citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-21, IL-23 y TNF, como fue descrito primero en ratones y luego en humanos^(49,50). Experimentos *in vivo* en modelos murinos de autoinmunidad confirmaron estos hallazgos, demostrando además que ambas subpoblaciones son capaces de inhibirse recíprocamente⁽⁵¹⁾. Es interesante que además de los antecedentes que señalan vías comunes en la génesis de linfocitos

Th17 y Treg, existan evidencias indicando cierto grado de plasticidad de estos linajes una vez establecidos. Uno de estos trabajos demostró que al estimular linfocitos Treg con IL-6, el factor de transcripción Foxp3 es reprimido, mientras se incrementa la expresión de IL-17⁽⁵²⁾. Estos hallazgos nos estarían indicando cómo la existencia de un ambiente proinflamatorio rico en IL-6, no sólo favorece la generación de *novo* de linfocitos Th17 altamente patogénicos, sino que también es capaz de suprimir las funciones reguladoras del sistema inmune, con consecuencias doblemente negativas.

EFFECTOS DEL BLOQUEO DEL IL-6R SOBRE SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T

Los recientes descubrimientos en cuanto al rol que cumpliría IL-6 en la generación y expansión de respuestas Th17, en detrimento de linfocitos Treg, sugieren otro flanco que estaría siendo abordado por TCZ en el control de enfermedades autoinmunes, el que a diferencia de los anteriormente descritos, involucraría eventos iniciales de la cascada inflamatoria. Experimentos precursores realizados en ratones habían demostrado años atrás que el bloqueo del IL-6R afecta la capacidad de respuesta de linfocitos T frente a estímulos antigénicos⁽⁵³⁾. Esta hipótesis ha sido probada en el modelo murino de CIA, inoculando un anticuerpo anti-IL-6R al momento de inducir la enfermedad⁽⁵⁴⁾. Los autores de este trabajo observaron que ratones tratados no desarrollaron linfocitos Th17 patogénicos, sin afectar el porcentaje de linfocitos Treg, desviando de esta forma el balance entre estas poblaciones hacia una respuesta protectora y, consecuentemente,

reduciendo la severidad de la artritis; este fenómeno no se repitió en ratones con una enfermedad ya establecida⁽⁵⁴⁾. Resultados muy similares se han obtenido en otros modelos animales de artritis, tanto espontánea como inducida^(55,56). Dado que TCZ ha sido sólo recientemente aprobada para uso en AR, estos fenómenos aún no han sido ratificados en pacientes recibiendo esta droga, pero de serlo, constituirían un importante avance en el conocimiento que tenemos acerca de los mecanismos subyacentes a esta patología.

CONCLUSIONES

En los últimos años se ha postulado que la patogénesis de la AR estaría dominada por un desbalance inmunológico, donde linfocitos T *helper* efectores secretores de IL-17, denominados Th17, predominan sobre linfocitos Tregs, encargados de controlar respuestas contra proteínas propias. Evidencias derivadas de una serie de estudios *in vitro*, han posibilitado determinar que la IL-6 es una citoquina fundamental en la generación del linaje Th17, en perjuicio del desarrollo de linfocitos Treg, lo que tendría implicancias en la fisiopatología de enfermedades autoinmunes. La reciente aprobación de un anticuerpo humanizado dirigido contra el IL-6R, TCZ, como alternativa terapéutica para pacientes con AR, y los exitosos resultados que ha demostrado en pacientes refractarios a otras terapias convencionales, abre una posibilidad inmejorable para estudiar el rol de la IL-6 sobre los linajes Th17 y Treg, y sus efectos sobre la génesis y perpetuación de esta y otras enfermedades autoinmunes.

AGRADECIMIENTOS

*Oficina de Apoyo a la Investigación Clínica, Hospital Clínico, Universidad de Chile
Proyectos Fondecyt 1090174, 1100102.*

*Instituto Milenio en Inmunología e Inmunoterapia P-09-016-F
Laboratorios Hoffmann La-Roche Ltd. y Roche Chile Ltda.*

REFERENCIAS

1. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF, Nance EP, Pincus T. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16:585-91.
2. Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJ, Grillet BA, de Jager MH *et al.* Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). *Ann Rheum Dis* 2007;66:1227-32.
3. Van der Woude D, Huizinga TW. Translating basic research into clinical rheumatology. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:299-310.
4. Duke O, Panayi GS, Janossy G, Poulter LW. An immunohistological analysis of lymphocyte subpopulations and their microenvironment in the synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis using monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol* 1982;49:22-30.
5. Bevaart L, Vervoordeldonk MJ, Tak PP. Evaluation of therapeutic targets in animal models of arthritis: how does it relate to rheumatoid arthritis? *Arthritis Rheum* 2010;62:2192-205.
6. Nepom GT, Byers P, Seyfried C, Healey LA, Wilske KR, Stage D *et al.* HLA genes associated with rheumatoid arthritis. Identification of susceptibility alleles using specific oligonucleotide probes. *Arthritis Rheum* 1989;32:15-21.
7. Linsley PS, Nadler SG. The clinical utility of inhibiting CD28-mediated costimulation. *Immunol Rev* 2009;229:307-21.
8. Djavad N, Bas S, Shi X, Schwager J, Jeannet M, Vischer T *et al.* Comparison of rheumatoid factors of rheumatoid arthritis patients, of individuals with mycobacterial infections and of normal controls: evidence for maturation in the absence of an autoimmune response. *Eur J Immunol* 1996;26:2480-6.
9. Hill J, Cairns E, Bell DA. The joy of citrulline: new insights into the diagnosis, pathogenesis, and treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004;31:1471-3.
10. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001;344:907-16.
11. Iwamoto T, Okamoto H, Toyama Y, Momohara S. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: chemokines in the joints of patients. *FEBS J* 2008;275:4448-55.
12. Van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J *et al.* Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis: two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1063-74.
13. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:1103-11.

14. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ *et al.* A multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin 1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1062-8.
15. Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E *et al.* Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008;371:987-97.
16. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T *et al.* Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1162-7.
17. Nishimoto N, Kishimoto T. Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:619-26.
18. Kishimoto T. Interleukin-6: from basic science to medicine--40 years in immunology. *Annu Rev Immunol* 2005;23:1-21.
19. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Hirano T, Kishimoto T, Heinrich PC. Recombinant human interleukin-6 (IL-6/BSF-2/HSF) regulates the synthesis of acute phase proteins in human hepatocytes. *FEBS Lett* 1988;232:347-50.
20. Palmqvist P, Persson E, Conaway HH, Lerner UH. IL-6, leukemia inhibitory factor, and oncostatin M stimulate bone resorption and regulate the expression of receptor activator of NF-kappa B ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF-kappa B in mouse calvariae. *J Immunol* 2002;169:3353-62.
21. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Nishimoto N. The blockade of IL-6 signaling in rational drug design. *Curr Pharm Des* 2008;14:1217-24.
22. Madhok R, Crilly A, Watson J, Capell HA. Serum interleukin 6 levels in rheumatoid arthritis: correlations with clinical and laboratory indices of disease activity. *Ann Rheum Dis* 1993;52:232-4.
23. Sack U, Kinne RW, Marx T, Heppt P, Bender S, Emmrich F. Interleukin-6 in synovial fluid is closely associated with chronic synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1993;13:45-51.
24. Hata H, Sakaguchi N, Yoshitomi H, Iwakura Y, Sekikawa K, Azuma Y *et al.* Distinct contribution of IL-6, TNF-alpha, IL-1, and IL-10 to T cell-mediated spontaneous autoimmune arthritis in mice. *J Clin Invest* 2004;114:582-8.
25. Takagi N, Mihara M, Moriya Y, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T *et al.* Blockage of interleukin-6 receptor ameliorates joint disease in murine collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1998;41:2117-21.
26. Aletaha D, Smolen JS. The definition and measurement of disease modification in inflammatory rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006;32:9-44, vii.

27. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E *et al.* Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum* 2008;58:2968-80.
28. Garnero P, Thompson E, Woodworth T, Smolen JS. Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: results from a substudy of the multicenter double-blind, placebo-controlled trial of tocilizumab in inadequate responders to methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2010;62:33-43.
29. Kremer JL, Blanco R, Brzosko M, Burgos-Vargas R, Halland AM, Vernon E *et al.* Tocilizumab inhibits structural joint damage in rheumatoid arthritis patients with inadequate responses to methotrexate at 1 year: The LITHE study. *Arthritis Rheum* 2011; 63:609-21.
30. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A *et al.* IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1516-23.
31. Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ *et al.* Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: the AMBITION study. *Ann Rheum Dis* 2010;69:88-96.
32. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M *et al.* Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2009;36:2397-402.
33. Illei GG, Shirota Y, Yarboro CH, Daruwalla J, Tackey E, Takada K *et al.* Tocilizumab in systemic lupus erythematosus: data on safety, preliminary efficacy, and impact on circulating plasma cells from an open-label phase I dosage-escalation study. *Arthritis Rheum* 2010;62:542-52.
34. Schulze-Koops H, Kalden JR. The balance of Th1/Th2 cytokines in rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001;15:677-91.
35. Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA *et al.* Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 2003;198:1951-7.
36. Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage. *Curr Opin Immunol* 2006;18:349-56.
37. Doodes PD, Cao Y, Hamel KM, Wang Y, Farkas B, Iwakura Y *et al.* Development of proteoglycan-induced arthritis is independent of IL-17. *J Immunol* 2008;181:329-37.
38. Pene J, Chevalier S, Preisser L, Venereau E, Guilleux MH, Ghannam S *et al.* Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes. *J Immunol* 2008;180:7423-30.

39. Shen H, Goodall JC, Hill Gaston JS. Frequency and phenotype of peripheral blood Th17 cells in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1647-56.
40. Yamada H, Nakashima Y, Okazaki K, Mawatari T, Fukushi JI, Kaibara N *et al.* Th1 but not Th17 cells predominate in the joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1299-304.
41. Aarvak T, Chabaud M, Miossec P, Natvig JB. IL-17 is produced by some proinflammatory Th1/Th0 cells but not by Th2 cells. *J Immunol* 1999;162:1246-51.
42. Church LD, Filer AD, Hidalgo E, Howlett KA, Thomas AM, Rapecki S *et al.* Rheumatoid synovial fluid interleukin-17-producing CD4 T cells have abundant tumor necrosis factor-alpha co-expression, but little interleukin-22 and interleukin-23R expression. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R184.
43. Nistala K, Adams S, Cambrook H, Ursu S, Olivito B, de Jager W *et al.* Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107: 4751-6.
44. Genovese MC, Van den Bosch F, Robertson SA, Bojin S, Biagini IM, Ryan P *et al.* LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *Arthritis Rheum* 2010;62:929-39.
45. Hueber W, Patel DD, Dryja T, Wright AM, Koroleva I, Bruin G *et al.* Effects of AIN457, a fully human antibody to interleukin-17A, on psoriasis, rheumatoid arthritis, and uveitis. *Sci Transl Med* 2010;2: 52ra72.
46. Sarkar S, Fox DA. Regulatory T cell defects in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56:710-3.
47. Ehrenstein MR, Evans JG, Singh A, Moore S, Warnes G, Isenberg DA *et al.* Compromised function of regulatory T cells in rheumatoid arthritis and reversal by anti-TNFalpha therapy. *J Exp Med* 2004;200:277-85.
48. Fantini MC, Becker C, Monteleone G, Pallone F, Galle PR, Neurath MF. Cutting edge: TGF-beta induces a regulatory phenotype in CD4+CD25- T cells through Foxp3 induction and down-regulation of Smad7. *J Immunol* 2004;172:5149-53.
49. Veldhoen M, Hocking RJ, Atkins CJ, Locksley RM, Stockinger B. TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports de novo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity* 2006;24:179-89.
50. Volpe E, Servant N, Zollinger R, Bogiatzi SI, Hupe P, Barillot E *et al.* A critical function for transforming growth factor-beta, interleukin 23 and proinflammatory cytokines in driving and modulating human T(H)-17 responses. *Nat Immunol* 2008;9:650-7.
51. Bettelli E, Carrier Y, Gao W, Korn T, Strom TB, Oukka M *et al.* Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH17 and regulatory T cells. *Nature* 2006;441:235-8.
52. Xu L, Kitani A, Fuss I, Strober W. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4+CD25- Foxp3- T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF-beta. *J Immunol* 2007;178:6725-9.
53. Mihara M, Nishimoto N, Yoshizaki K, Suzuki T. Influences of anti-mouse interleukin-6 receptor antibody on immune responses in mice. *Immunol Lett* 2002;84:223-9.

54. Fujimoto M, Serada S, Mihara M, Uchiyama Y, Yoshida H, Koike N *et al.* Interleukin-6 blockade suppresses autoimmune arthritis in mice by the inhibition of inflammatory Th17 responses. *Arthritis Rheum* 2008;58:3710-9.
55. Hirota K, Hashimoto M, Yoshitomi H, Tanaka S, Nomura T, Yamaguchi T *et al.* T cell self-reactivity forms a cytokine milieu for spontaneous development of IL-17+ Th cells that cause autoimmune arthritis. *J Exp Med* 2007;204:41-7.
56. Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka-Watanabe Y, Inoue A, Mihara M, Ohsugi Y *et al.* Crucial role of the interleukin-6/interleukin-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase. *Arthritis Rheum* 2008;58:754-63.

CORRESPONDENCIA



Dra. Lilian Soto Sáez
Sección de Reumatología, Departamento de Medicina,
Hospital Clínico Universidad de Chile
Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
Fono: 978 8236
Fax: 978 9083
E-mail: lsoto@redclinicauchile.cl